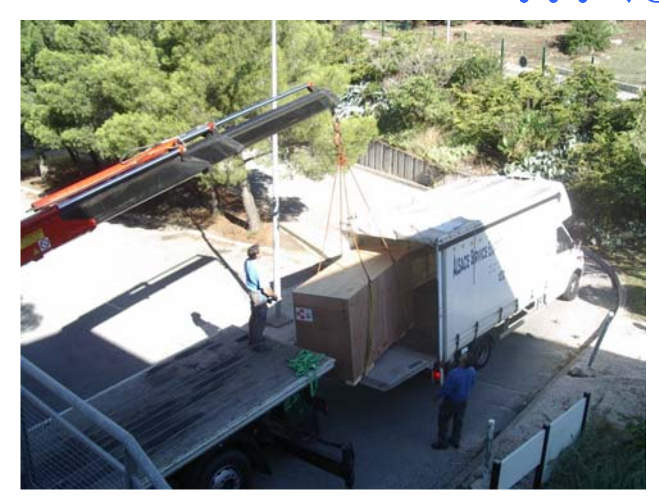
Dans le prochain numéro …

… vous saurez tout sur le tof/tof



Lundi 12 septembre 2005, 8h30.

Le spectromètre de masse Ultraflex II TOF/TOF de Bruker Daltonique est arrivé sur le site Nord de la Faculté de Médecine. Destiné à compléter le parc d'équipements du Centre d'Analyse Protéomique de Marseille site Nord, l'appareil a été acquis grâce à des crédits européens FEDER attribués à l'IFR Jean Roche.
Après quelques manipulations menées avec dextérité par l'entreprise de transport Geodis, le MALDI – TOF/TOF est issé par grutage au deuxième étage nord du bâtiment E.
Aux dernières nouvelles la bête se porte bien.
Jean-William DUPUY se chargera de vous présenter son pedigree dans le prochain numéro de L'écho du Nord.

Sport … la reprise !

Après une petite période d'incertitude sur l'inscription des personnels non universitaires de l'IFR aux activités du Service Inter-Universitaire des Sports, incertitude rapidement résolue*, la rentrée sportive a démarré pour tous avec dynamisme. Au programme sur le site Nord de la Faculté de Médecine :

. Sports collectifs au Gymnase des Tuves le mardi de 12h à 14h.
. Aquagym, piscine Lamartine le mardi de 13h à 14h.
. Natation, piscine Lamartine le jeudi de 12h à 14h.
. Gym tonic, bâtiment J le lundi de 12h30 à 13h30.
. Abdo/fessiers, bâtiment J le jeudi de 12h30 à 13h30

Par ailleurs, le Centre Universitaire de St.Jérôme propose différentes activités d'initiation ou perfectionnement sur 2005 et 2006 :

. Equitation au centre équestre Pastré dans le VIIIème.
. Golf à la Tour Sainte dans le XIVème.
. Kayak sur la base nautique de l'Huveaune dans le VIIIème.
. Aviron sur la base nautique des Corbières à l'Estaque.
. Voile et planche à voile sur la base nautique du Roucas dans le VIIIème.

Le programme de ces activités est affiché dans le grand hall du secteur Nord de la Faculté de Médecine ou disponible au secrétariat général de l'IFR.

* les non-universitaires souhaitant pratiquer une activité sportive universitaire, se pré-inscrivent auprès du secrétariat général de l'IFR.

Le 5ème Festival des Sciences et des Technologies

Les 17 et 18 novembre aura lieu le 5ème festival des sciences et des technologies présidé par Catherine BRECHIGNAC Directeur général du CNRS de 1997 à 2000 qui s'appuie, pour la sélection des lauréats des Prix, sur un Comité scientifique pluridisciplinaire régional composé de chercheurs et enseignants-chercheurs représentatifs des Universités, Institutions et EPST. Programme du Festival (détail sur http://www.festival-sciences.com) :

Jeudi 17 novembre après-midi : série de conférences

à l'IUFM à Marseille (63 la Canebière) :
. Jean-Claude RISSET : « Synthèse des sons : illusions auditives , erreurs des sens et vérités de la perception ».
. Michel MARCELIN : « Dernières images de mars ».
. Jean GAGNEPAIN : « Datation des sites préhistoriques ».
Table ronde à 18h : « L'Avenir de la Science et de la Recherche » avec la participation de Catherine BRECHIGNAC Présidente du Festival ; Claudine HERMANN Présidente de « Femmes et Sciences » ; Dominique MOUILLOT PDG de Onectra ; Jean-Marc MONTEIL Directeur de l'Enseignement Supérieur au MENESR.

à la MMSH à Aix-en-Provence (5 rue du Château de l'horloge) :
. Patrice POMEY : « Archéologie sous-marine et navale ».
. José BUSTO : « Les nouveaux regards sur l'Univers ».
. Michel CHATELIER : « ITER : l'énergie de fusion ».

Vendredi 18 novembre :

matin :
Muséum d'Histoire Naturelle de Marseille (bd. Longchamp) :
Echange entre Catherine BRECHIGNAC et les lycéens.

soirée,18h :
Palais des congrès, parc Chanot, Marseille.
« De l'infiniment petit à l'infiniment grand » par Catherine BRECHIGNAC, Sylvie VAUCLAIR et André BRAHIC.
Cérémonie de remise des Trophés.

Toutes les manifestations sont gratuites et ouvertes à chacun sur simple réservation au : info@festival-sciences.com ou retour d'un bulletin d'inscription disponible au secrétariat général de l'IFR.



L'ECHO DU NORD

Lettre de l'Institut Fédératif de Recherche Jean Roche N° 25





EDITORIAL

Le numéro de rentrée de l'Echo du Nord fait le point sur les évolutions de notre site.

Le Laboratoire de Neurobiologie des Interactions Cellulaires et Neurophysiopathologies (NICN) est maintenant pleinement installé et opérationnel après son inauguration en juillet dernier. Le dynamisme et l'attractivité de ses équipes sont attestées par l'arrivée de plusieurs nouveaux chercheurs.

Les plates-formes technologiques continuent d'évoluer. L'accent est mis dans ce numéro sur le Centre de Protéomique avec la mise en route de la « French press » et l'annonce de l'arrivée du Spectomètre de Masse MS/MS.

Une réflexion prospective sur les futurs investissements est entamée par le Comité de Direction de notre Institut, nous aurons donc l'occasion d'évoquer prochainement ces projets.

Concernant l'enseignement, le Master de Neurosciences se développe en tenant compte de l'expérience d'une première année et du retour des étudiants. Vous trouverez dans ces pages, la nouvelle maquette à laquelle beaucoup d'entre nous contribuent.

Dans le cadre du Site Nord, nous donnons aujourd'hui la parole à l'Ecole de Sages-Femmes installée depuis 2003 et qui contribue à la dynamique du site à côté des autres enseignements dispensés, toujours plus nombreux.

Alain ENJALBERT

Sommaire

Comité de Rédaction

Yolande BERTHOIS
Marie-Pierre BLANCHARD
José BOUCRAUT
Françoise BOUDOURESQUE
Jean-William DUPUY
Géraldine FERRACCI
Nicole MARTIN-MOUTOT

Directeur de Publication : Alain ENJALBERT
Rédacteur en chef : Christian REIL
Maquette : Paule SANTANTONIO





Master de Neurosciences Cohabilité UI – UII – UIII

Coordonnateur : Pr. Bernard Soumireu-Mourat
Co-responsables : Pr. B. Soumireu-Mourat, Pr. A. Enjalbert, Pr. A. Jean

Pour sa deuxième année consécutive d'existence, le Master de Neurosciences présente plusieurs évolutions tenant compte de l'expérience et du retour des étudiants de la première promotion.
Le changement majeur est représenté par la fusion des spécialités Neurobiologie Cellulaire et Moléculaire et Neurophysiologie en un nouvel ensemble Neurobiologie-Neurophysiologie. Le tronc commun de la 1ère année a aussi été remanié. Enfin, les enseignements présentiels ont été développés pour la seconde année, mais en parallèle, le calendrier a été aménagé pour libérer tout le second semestre pour le travail en laboratoire.

<table>
<tr><th colspan="2">1ère Année MASTER – M1</th></tr>
<tr><th colspan="2">1er Semestre (30 Crédits)</th></tr>
<tr><td>Tronc Commun :
2 UE obligatoires couplées</td><td>A : Biologie Cellulaire et Moléculaire et Neurosciences (33 h) (M. Crest – A. Enjalbert)
B : Physiologie et Neurosciences (33 h) (A. Jean)
C : Neurosciences Comportementales et Cognitives (33 h) (B. Soumireu-Mourat)</td></tr>
<tr><td>3 UE à choisir parmi 6 proposées</td><td>UE4 : Bases moléculaires et cellulaires de l'excitabilité neuroale (A. Autillo-Touati – M. Crest)
UE5 : Signalisation chimique dans le système nerveux (J.D. Troadec)
UE6 : Développement et plasticité post-lésionnelle du système nerveux (A. Kastner – C. Faivre-Sarrailh)
UE7 : Sensiblité – Perception – Représentation (J.P. Roll)
UE8 : Motricité somatique et viscérale (J.P. Roll)
UE9 : Neuroanatomie et Imageries fonctionnelles (A. Kanounoudias)</td></tr>
<tr><td colspan="2">1 UE Peut être choisie dans un autre Master</td></tr>
<tr><th colspan="2">2ème Semestre (30 Crédits)</th></tr>
<tr><td colspan="2">Stage : durée 1 mois = 2 UE</td></tr>
<tr><td>Spécialité 1 :
Neurobiologie - Neurophysiologie
(3 UE)
UE14 : Régulation neurovégétatives et comportements motivés (J.P. Miolan)
UE15 :Neuroendocrinologie et neurobiologie des rythmes circadiens (O. Bosler)
UE16 : Pharmacologie et physiopathologie du système nerveux (E. Moyse - J. Boucraut)</td><td>Spécialité 2 :
Neurosciences Intégratives et Cognitives
(3 UE)
UE14 : Cognition et mémoire (B. Soumireu-Mourat)
UE15 : Ontogénèse, Vieillissement, Adaptation, Réadaptation (Y. Zannou)
UE16 : Cognition naturelle, Cognition artificielle (C. Touzet)</td></tr>
<tr><td colspan="2">1 UE Peut être choisie dans un autre Master</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th colspan="2">2ème Année MASTER – M2</th></tr>
<tr><th colspan="2">3ème Semestre (30 Crédits)</th></tr>
<tr><td>Tronc Commun :
2 UE obligatoires</td><td>UE10 : Colloque « Olfaction » (F. Feron-A. Kastner-F. Roman)
UE11 : Colloque « Neuroplasticité et Cellules Souches » (J.M. Brezun-S. Rivera-E. Moyse)</td></tr>
<tr><td colspan="2">UE12 :
Travail sur articles / Etablissement d'un Projet de Recherche</td></tr>
<tr><td>Spécialité 1 :
Neurobiologie –Neurophysiologie
UE17 : Neurobiologie cellulaire et moléculaire (M. Seagar)
UE18 : Neurophysiologie Approfondie (A. Jean)</td><td>Spécialité 2 :
Neurosciences Intégratives et Cognitives
UE17 : Neurosciences Intégratives Spécialisées (J.P. Roll)
UE18 : Fonctions Mentales (J.P. Roll)</td></tr>
<tr><th colspan="2">4ème Semestre (30 Crédits)</th></tr>
<tr><td colspan="2">Stage dans un Laboratoire habilité auprès du Master de Neurosciences.
De fait, le stage se déroule sur toute l'année et commence dès le début de l'année universitaire, c'est-à-dire qu'il constitue une activité plein-temps hormis les enseignements des UE.</td></tr>
</table>

Nouvelles du site Nord…
…l'école des Sages Femmes

L'école régionale de Sages-Femmes a intégré les locaux du site Nord de la Faculté de Médecine depuis la rentrée universitaire 2003.
Les objectifs de cette intégration sont multiples :
. Reconnaissance dès la formation de notre appartenance à la famille médicale.
. Volonté d'améliorer le niveau des étudiants.
. L'intérêt de cette « immersion » permet une meilleure connaissance de la profession.
Notre profession peut être une alternative valorisante pour les étudiants en médecine qui ne passent pas le cap de la première année.
L'école est gérée par deux directions :
. un Professeur des Universités – Praticiens Hospitaliers : le Professeur GAMERRE
. une Sage-Femme : Annie-Claire COTTU
L'équipe pédagogique se compose de 5 cadres sages-femmes et d'un cadre infirmier.
Les cours sont dispensés par des PU-PH , des PH, des professionnels et par les membres de l'équipe pédagogique.
Le Diplôme d'état est délivré par la Faculté à l'issue d'épreuves écrites, orales et cliniques ainsi que la rédaction et la soutenance d'un mémoire.

Nous avons apprécié la coopération de l'Université pour notre intégration et la convivialité de tous les personnels présents sur le site Nord de la Faculté de Médecine.
Notre convention prend fin en 2006, nous espérons qu'elle sera reconduite et notre objectif final serait d'aboutir à la création d'un Département de Sages-Femmes au sein de la Faculté.
Nous sommes encouragées et soutenue par Monsieur le Professeur André ALI CHERIF Doyen de la Faculté de Médecine et Monsieur le Professeur Yvon BERLAND Président de l'Université de la Méditerrranée
Nous sommes ouvertes à toute coopération avec l'ensemble des acteurs de l'Université pour mettre notre savoir faire à leur disposition.

Annie-Claire COTTU, Directrice de l'école de Sages-Femmes.



La deuxième promotion de l'école accueillera les futurs bébés dès 2008.

CARTE D'IDENTITE :

Recrutement : à l'issue du PCEM1 validé; après réussite au concours commun aux trois professions médicales. 10% d'hommes à la rentrée 2005.
Cursus des études :
Phase I (2 ans):
2 x13 semaines de cours.
2 x 9 fois 3 semaines de stage en médecine ; chirurgie ; bloc opératoire ; gynécologie et maternité.
Objectifs :
.Acquisition des soins : infirmiers généraux et gynécologique ; obstétricaux et pédiatriques.
.Apprentissage de l'obstétrique physiologique : premiers accouchements en 1ère année.
.Initiation précoce à la démarche clinique.
.Initiation à la démarche de recherche.
Examen de passage phase I en phase II

Phase II (2 ans) :
13 et 14 semaines de cours.
9 fois 3 semaines et 7 fois 3 semaines de stage en anesthésie-réanimation (adultes et enfants) SAMU ; urgences gynécologiques ; maternités ; secteur libéral , PMI ; PMA diagnostic anténatal ; échographies.
Objectifs :
Pratique des accouchements.
Pratique clinique.
Apprentissage des manœuvres obstétricales.
Travail individuel de recherche.

Sanction des études : Diplôme d'Etat après validation de la théorie et de la clinique (co
Après le diplôme : Hospitalisation publique et privée ; Protection maternelle et infantile
Accès à des DU : mécanique obstétricale ; éthique ; droit médical ; médecine humanitaire.
Master recherche : préparation possible dès la deuxième année d'études de sage-femme.

Technologie…la French press

Mise en service d'un nouvel équipement…

Contrairement à ce qu'indique son nom, la "French press" n'a rien à voir avec la presse française mais doit sa dénomination à son inventeur Dr C. Stacy FRENCH.
French, C. S., and H. W. Milner. 1955. Disintegration of bacteria and small particles by high-pressure extrusion, p. 64-67. Methods in enzymology, vol. 1. Academic Press Inc., New York.

Qu'est-ce qu'une presse de French et à quoi ça sert :
La "French press" est une presse hydraulique capable d'appliquer de très fortes pressions sur des liquides. La chambre de pressurisation possède un tout petit orifice bouché par un pointeau dévissable. L'ouverture du pointeau permet au liquide de s'échapper de la chambre de pressurisation et subir de ce fait un changement brutal de pression.
Si des cellules ou des particules quelles qu'elles soient sont en suspension dans le liquide sous pression, la brusque dépressurisation va faire éclater les cellules.
La technique de French permet donc de lyser efficacement tout type de cellule en suspension.

Son intérêt par rapport aux techniques concurrentes :
Cette technique de lyse permet de récupérer les protéines ou les organelles cellulaires sans détérioration, sans échauffement, sans ajout d'enzyme lytique et avec une très grande efficacité (plus de 95% de lyse d'une suspension d'*E. coli* dès le premier passage). De plus, la forte dépressurisation permet de lyser des organismes particulièrement résistants comme les levures, les champignons filamenteux, les cellules végétales, les bactéries et même des larves de drosophile ou *C. elegans* entourés de leurs cuticules.

Financement et gestion de l'équipement :
L'acquisition de la French press a été réalisée grâce au soutien du Conseil Général des Bouches du Rhône dans le cadre de la mise en place d'une unité de fermentation bactérienne rattachée au Centre d'Analyse Protéomique de Marseille site Nord.
Le fonctionnement de l'appareil ne nécessitant pas de contrat de maintenance ni de consommable, les éventuelles interventions d'entretien seront prises en charge dans le cadre du budget mutualisé de l'IFR.
Un groupe de représentants de chaque laboratoire utilisateur a été formé lors de la mise en route de l'appareil. Si vous souhaitez utiliser la machine, vous êtes invités à prendre contact avec le représentant de votre laboratoire.

Comment accéder à l'équipement :
Comme l'ensemble des autres matériels mis en place dans les plates-formes de l'IFR l'accès à la French press se fait sur simple réservation une semaine à l'avance en s'inscrivant sur un cahier situé à coté de l'appareil au rez-de-chaussée nord du bâtiment B (à côté du confocal monophotonique).



Précautions d'emploi :
Outre la lecture attentive du mode d'emploi qui se trouve à côté de l'appareil, nous attirons votre attention sur quelques précautions d'emploi de la machine. Les cellules de pressurisation sont très lourdes, elles doivent donc être manipulées avec précaution. N'oubliez pas de bien les nettoyer et de les replacer à 4°C après utilisation. Cet appareillage est très simple, néanmoins faite vous expliquer son fonctionnement à la première utilisation.

Soulignons enfin que l'installation de cet équipement n'aurait pu se faire sans les compétences techniques et l'investissement de Francis CASTETS qu'il en soit ici chaleureusement remercié.

Inauguration de l'UMR 6184

Le 7 juillet dernier, le laboratoire Neurobiologie des Interactions Cellulaires et Neurophysiopathologie (N.I.C.N.), rattaché au CNRS et à l'Université de la Méditerranée (UMR 6184) et dirigé par Michel KHRESTCHATISKY, ont inauguré leur nouveaux locaux au sein de la Faculté de Médecine, en présence de Messieurs Pierre CHIAPETTA, représentant Yvon BERLAND, Jean-Marie HOMBERT, Directeur Inter-régional du CNRS, Pierre DOUCELANCE, Délégué régional du CNRS, Bernard BIOULAC, Directeur scientifique adjoint au département Sciences de la Vie du CNRS, Alain ENJALBERT, Directeur de l'IFR Jean Roche et Félix WEYGAND, représentant le Conseil Général. Ce fut l'occasion de mesurer le chemin, parsemé de nombreuses embûches, parcouru par des chercheurs, des techniciens et des étudiants venus d'horizons variés.

L'UMR 6184 résulte de l'association initiale de trois jeunes équipes qui ont su fédérer leurs énergies et transformer leurs diversités en complémentarité. L'équipe dirigée par Michel KHRESTCHATISKY et Santiago RIVERA, chercheurs du CNRS venus à Marseille dans le cadre de la délocalisation de l'U29 de l'INSERM, s'intéressait aux mécanismes cellulaires et moléculaires associés à la mort neuronale et à la plasticité réactive observées dans des maladies du système nerveux, telles l'épilepsie ou lors d'accidents vasculaires cérébraux. L'équipe dirigée par José BOUCRAUT, enseignant-chercheur et praticien hospitalier, était initialement localisée dans le laboratoire d'Immunologie de la Faculté de Médecine de La Timone, où son directeur, le Pr. Dominique BERNARD a accueilli la majeure partie des membres du laboratoire NICN dans l'attente des travaux d'aménagement sur le secteur Nord. Cette équipe d'immunologistes s'intéressait aux processus neuro-inflammatoires qui résultent de l'interaction entre cellules du système immunitaire et du système nerveux dans de nombreuses pathologies du système nerveux, notamment dans la sclérose en plaques. L'équipe dirigée par Catherine FAIVRE-SARRAILH, chercheuse au CNRS, précédemment membre de l'IBDM, étudiait les molécules d'adhérence qui jouent un rôle fondamental dans les interactions entre les différentes catégories de cellules du système nerveux (neurones, oligodendrocytes, astrocytes etc..), aussi bien au cours du développement que dans les maladies du système nerveux, et possédait une expertise reconnue dans le développement du système nerveux de la drosophile. Ensemble, ils ont obtenu l'agrément du CNRS pour créer tout d'abord en janvier 2002 une FRE (2533) puis en janvier 2004 une UMR.

Début 2005, une nouvelle équipe, animée par François FERON, chercheur franco-australien et maintenant enseignant- chercheur à la Faculté de Médecine, a apporté son expérience dans les domaines de la neurogenèse adulte, de la thérapie cellulaire des maladies et lésions du système nerveux (notamment les lésions de la moelle épinière) et des mécanismes épigénétiques qui peuvent éventuellement influer sur le développement cérébral. Ensemble et séparément, ces quatre équipes travaillent dans le domaine des pathologies du système nerveux. Au niveau fondamental, elles s'intéressent tout particulièrement aux interactions neurones-glie-cellules immunes (une thématique en parfaite synchronie avec l'intitulé de l'Institut Jean Roche). En matière de recherche préclinique, elles développent des modèles animaux qui leur permettent de comprendre les mécanismes moléculaires qui précèdent l'apparition de la sclérose en plaques ou qui sont consécutifs à des convulsions ou des événements ischémiques. Elles utilisent également des stratégies de greffe de cellules immunes ou neurales pour tenter de réparer les dégâts causés par des maladies (sclérose en plaques, Huntington) ou des traumatismes (ischémie, lésions de la moelle épinière). Plus en aval, certains chercheurs du laboratoire mènent actuellement des essais cliniques de réparation du système nerveux : José BOUCRAUT, Sophie DESPLAT-JEGO et François FERON sont tous trois impliqués dans le fonctionnement du Centre de Thérapie Cellulaire du CHU de Marseille, situé à l'hôpital de La Conception. Enfin, Michel KHRESTCHATISKY s'est investi dans un projet de valorisation de la recherche en portant un projet de création d'une société de biotechnologie.

L'UMR 6184 NICN compte actuellement une trentaine de personnes. L'effectif est toutefois en pleine évolution. Deux chercheurs CNRS - Max DE REGGY et Bouchra GHARIB - ainsi que deux doctorants, basés à la Faculté de Médecine secteur Timone et spécialisés dans les interactions neuro-immunes, ont choisi de rejoindre l'équipe de José BOUCRAUT. Jean-Jacques REMY, chercheur INRA dans le laboratoire de Geneviève ROUGON et spécialiste de l'olfaction chez le rat et C. elegans, a décidé de venir renforcer les rangs de l'équipe de François FERON qui, bénéficie par ailleurs du recrutement par le CNRS d'Ibrahim EL CHERIF, spécialiste de l'épissage alternatif, et de l'arrivée de John BIANCO, chercheur post-doctorant australien. Enfin, des pourparlers sont engagés avec deux autres chercheurs statutaires qui ont émis le souhait de venir travailler dans le laboratoire.

François FERON et Michel KHRESTCHATISKY





ADRESSAGE NON CONVENTIONEL ET SEGREGATION AXONALE DES PROTEINES CASPR ET CONTACTINE
Carine BONNON, NICN, UMR 6184, 12 octobre 2005.

Mon travail de thèse s'inscrit de manière générale dans l'étude de la ségrégation axonale au niveau des noeuds de Ranvier. J'ai étudié plus particulièrement les mécanismes moléculaires et cellulaires qui concourent à l'adressage sélectif des glycoprotéines paranodales caspr et contactine à la surface cellulaire. De manière plus spécifique, ce travail a permis d'identifier un motif structural impliqué dans la rétention dans le réticulum endoplasmique (RE) et de proposer une voie alternative d'adressage pour le complexe protéique paranodal, indépendante d'une maturation par le compartiment golgien.

La myélinisation est une spécialisation des vertébrés déterminante pour générer une propagation rapide de l'influx nerveux. Les contacts avec les cellules gliales myélinisantes génèrent des sous-domaines axonaux spécialisés avec des compositions spécifiques en canaux ioniques, molécules d'adhérence cellulaires (CAMs) et protéines d'ancrage au cytosquelette. Les noeuds de Ranvier sont enrichis en canaux sodiques voltage-dépendants, qui sont à l'origine de la conduction saltatoire des potentiels d'action. Les régions paranodales qui bordent les noeuds de Ranvier résultent du contact étroit entre les boucles terminales des cellules gliales myélinisantes et la membrane axonale, formant des jonctions paranodales de type septé. Enfin, la région juxta-paranodale est enrichie en canaux potassiques qui contribuent au retour au potentiel de repos.

Un complexe de molécules d'adhérence, organisées en cis sur la membrane axonale, composé de la contactine et de caspr joue un rôle crucial dans la formation des jonctions axo-gliales paranodales. Exprimée seule dans des neuroblastomes N2a, caspr est retenue dans le RE alors qu'en présence de son partenaire contactine, elle est adressée à la surface cellulaire. Caspr2 est une glycoprotéine juxtaparanodale, de forte homologie avec caspr et qui est adressée par elle-même à la membrane plasmique. La construction de protéines chimères caspr/caspr2 nous a permis de montrer que la rétention de caspr dans le RE est portée par un motif composé de répétitions des acides aminés PGY. Il est situé de façon originale dans la région extracellulaire. D'autre part, les N-glycosylations régulent le transport de caspr et de la contactine du RE vers la surface cellulaire. Nous avons montré que les chaperones-lectines de type calnexine/ calréticuline sont impliquées dans le contrôle du co-adressage de l'hétéro-complexe. De plus, nous avons établi l'existence d'une voie Golgi-indépendante non conventionnelle, empruntée par les glycoprotéines caspr et contactine au cours de leur adressage à la surface cellulaire. En effet, le transport à la surface de caspr et de la contactine est bréfeldine A-résistant et les N-glycans portés par le complexe protéique sont sensibles à l'endoglycosidase H. Le motif PGY serait un déterminant important d'engagement dans cette voie Golgi-indépendante. Il conviendra de mieux caractériser cette voie non conventionnelle. Des études futures couplant l'imagerie dynamique et des systèmes de co-culture neurone-glie permettront de fournir des données supplémentaires à l'élucidation de cette voie.

En conclusion, nos travaux fournissent de nouvelles avancées dans les mécanismes impliqués dans la ségrégation axonale. Des désordres d'organisation des domaines axonaux et des troubles de la conduction de l'influx nerveux sont observés dans de nombreuses neuropathies, maladies neuro-musculaires et canalopathies. Une meilleure compréhension de l'organisation des nœuds de Ranvier devrait fournir de nouveaux indices pour de futures études thérapeutiques.

TOXINES DE SCORPION ACTIVES SUR LES CANAUX POTASSIUM :
DE L'ETUDE DES RELATIONS STRUCTURE-ACTIVITE AUX APPLICATIONS THERAPEUTIQUES POTENTIELLES
Stéphanie MOURAH, FRE 2738, 14 octobre 2005.

Les toxines peptidiques isolées de venins animaux agissent en se fixant, avec une haute affinité et de façon plus ou moins sélective, sur différents types de canaux ioniques. Malgré l'importante diversité structurale et fonctionnelle de ces molécules, de nombreux points communs unissent ces toxines.
Parmi elles se trouvent les toxines courtes de scorpion actives sur les canaux potassium, comportant une quarantaine de résidus d'acides aminés et réticulées par trois à quatre ponts disulfure. Leurs faibles tailles les rendent accessibles par synthèse chimique qui présente l'avantage de fournir une quantité importante de toxines dites « natives », parfaitement identiques à celles extraites du venin (très faiblement représentées) et d'obtenir des analogues structuraux de ces dernières (mutations ponctuelles, chimères, etc…).
L'étude structurale et pharmacologique de ces toxines permet tout d'abord de déterminer les relations existant entre leur structure et leur fonction et de définir ainsi les déterminants structuraux impliqués dans la sélectivité et l'affinité. De plus, elle offre la possibilité de mettre au point des bloqueurs sélectifs afin d'étudier le fonctionnement des différents canaux. En effet, ces derniers sont impliqués dans la majorité des mécanismes physiologiques et, par conséquent, dans la plupart des processus physio-pathologiques. Ainsi la possibilité d'intervenir sur leur fonctionnement offre d'importantes applications en médecine humaine.
Deux toxines isolées de venins de scorpion, Pi1 et OSK1, ainsi que des analogues structuraux, ont été assemblés et testés dans le but (i) de préciser les mécanismes d'interaction de la toxine avec son canal, notamment l'implication réelle de la dyade conservée chez la plupart des toxines et le rôle d'autres résidus critiques et (ii) d'obtenir de nouveaux bloqueurs présentant un profil pharmacologique d'intérêt pour une application potentielle en médecine humaine, notamment l'immuno-modulation.
Outre les diverses données fonctionnelles apportées par ces études de relations structure–fonction, ces travaux ont permis d'obtenir le plus puissant bloqueur du canal Kv1.3 caractérisé à ce jour.

ETUDE DE L'HETEROGENEITE ET DE LA MATURATION DE LA THYROPEROXYDASE HUMAINE
Valérie LE FOURN, ICNE, UMR 6544, 27 octobre 2005.

La thyroperoxydase humaine (hTPO) est l'enzyme clé de la biosynthèse des hormones thyroïdiennes, impliquées dans de nombreux processus biologiques. Cette hémo-glycoprotéine membranaire de type I est exprimée à la surface apicale des thyrocytes où elle exerce ses fonctions d'iodation de certains résidus de tyrosine de la thyroglobuline et de couplage de ces iodotyrosines pour former les hormones thyroïdiennes T3 et T4.

Lors de sa biosynthèse, la hTPO subit des modifications post-transcriptionnelles par épissage alternatif du précurseur de l'ARNm. Trois isoformes de l'enzyme étaient connues : la TPO1 (ADNc complet), la TPO2 et la TPO3 engendrées par épissage alternatif des exons 10 et 16 du précurseur de l'ARNm de la TPO. Dans cette thèse, nous avons identifié et quantifié par PCR, cinq nouvelles isoformes toutes induites par des épissages alternatifs : la TPO4 (sans exon 14), la TPO5 (sans exon 8), la TPO6 (sans exons 10, 12, 13, 14 et 16), la TPO2/4 (sans exons 10 et 14), et la TPO2/3 (sans exons 10 et 16). Ces isoformes sont plus ou moins stables, actives ou non, et transportées correctement ou non jusqu'à la membrane plasmique.

Nous avons également démontré, comme pour d'autres cas de pathologie cancéreuse, l'augmentation des phénomènes d'épissage alternatif de la hTPO en association avec une diminution globale du taux d'expression transcriptionnel de la protéine dans les différents types de cancers thyroïdiens.

La hTPO subit également des modifications co- et post-traductionnelles. Elle interagit en particulier avec les « protéines chaperons » du réticulum endoplasmique (RE), qui aident les protéines nouvellement synthétisées à se replier correctement et font partie du "contrôle de qualité" du RE. On sait que la hTPO est largement retenue au niveau du réticulum endoplasmique et subissait un processus de dégradation faisant intervenir d'une part le protéasome et d'autre part des protéases du RE. Le repliement correct de la hTPO nécessite des interactions avec la calnexine (CNX) et la calreticuline. Dans cette thèse, nous montrons que la co-surexpression de la CNX et de ERp57, impliquée dans la formation des ponts disulfures des protéines interagissant avec la CNX, n'augmente pas la proportion des formes correctement repliées, ce qui suggère l'implication d'autres protéines chaperons et/ou de catalyseurs de repliement dans le processus de maturation de la hTPO. Nous montrons qu'à l'inverse de la CNX, l'interaction avec une autre protéine chaperon appelée BiP, diminue le repliement de la hTPO et entraîne la protéine vers la dégradation, suggérant ainsi que BiP pourrait être un des senseurs de la dégradation de la hTPO.

Nous avons aussi montré que la thyroperoxydase purifiée à partir de thyroïde humaine ou exprimée dans les CHO subit un clivage endoprotéolytique dans sa partie N-terminale. L'enzyme impliquée dans ce clivage appartient vraisemblablement à la famille des protéines convertases, endoprotéases impliquées dans la maturation de nombreux précurseurs de pro-récepteurs et glycoprotéines de surface. A l'instar d'une autre protéine de la famille des peroxydases, la myéloperoxydase humaine, la proséquence de la hTPO agit comme une protéine chaperon interne en facilitant le repliement correct de la protéine.

Ces résultats éclairent davantage notre connaissance des mécanismes impliqués dans la maturation de la hTPO et expliquent l'hétérogénéité de la TPO exprimée dans la thyroïde humaine.

Chercheur à l'Honneur

Le Prix « Albert R. Behnke » 2005 a été remis à Jean-Claude ROSTAIN chercheur au sein de l'EA 3280 « Physiopathologie et actions thérapeutiques des gaz sous pression ». Cette distinction est attribuée par l' « Undersea and hyperbaric Medical Society » à des scientifiques en reconnaissance de leur contribution exceptionnelle à la progression de la recherche dans le domaine de l'hyperbarie biomédicale ou de la médecine sous-marine.
Jean-Claude ROSTAIN a travaillé plusieurs années sur l'étude des performances psychométriques et neurophysiologiques lors d' expositions à des hautes pressions à l'origine du Syndrome Nerveux des Hautes Pressions (SNHP) et de la narcose aux gaz inertes. Il a récemment apporté de nouvelles connaissances, notamment à travers l'usage de la microdialyse, sur les changements neurochimiques induits par ces hautes pressions et les gaz sous pression.
Ce Prix vient saluer les 35 ans de carrière de Jean-Claude ROSTAIN en physiologie de la plongée qui se sont concrétisés par 150 publications scientifiques et 8 ouvrages en français et anglais.
Jean-Claude ROSTAIN a par ailleurs assuré la Présidence de la société française de médecine hyperbarique et sous-marine de 1991 à 1994. Il a effectué plusieurs séjours au Japon et au Royaume-Uni et a fondé le groupe international sur la biologie des hautes pressions qu'il a co-présidé de 1988 à 1995.
Le domaine de recherche du Docteur ROSTAIN centré sur les modèles animaux et humains du SNHP et de la narcose est unique au monde.